

INSULINOOMAT PPSHP:N ERITYISVASTUUALUEELLA 1980 – 2010

Lääketieteen kandidaatti Fia Sundelin

Syventävien tutkielma

Lääketieteellinen tiedekunta

Sisätautien klinikka

Oulun Yliopisto

1.4.2020

Ohjaajat dos. Tapani Ebeling ja LT Minna Koivikko

TIIVISTELMÄ

Sundelin, Fia: Insulinoomat PPSHP:n erityisvastuualueella 1980 - 2010
Syventävien opintojen tutkielma: 28 sivua

Tutkielman tavoitteena oli koota aineisto PPSHP:n erityisvastuualueen insulinoomatapauksista vuosilta 1980 – 2010 sekä arvioida niiden ilmaantuvuudessa, taudinkuvassa, diagnostiikassa ja hoitomenetelmissä mahdollisesti tapahtuneita muutoksia. Aineisto liitettiin osaksi kattavaa valtakunnallista aineistoa, jonka avulla voidaan tarkemmin arvioida näissä tekijöissä tapahtuneita muutoksia sekä potilaiden pitkäaikaisennustetta Suomessa. Tutkimus tehtiin rekisteritutkimuksen keinoin, jossa poimimme PPSHP:n alueella diagnosoidut insulinoomatapaukset potilasasiakirjoista sekä patologian Qpat-tietokannasta ja kansallisesta Syöpärekisteristä.

Tapauksia löydettiin PPSHP:n erityisvastuualueelta kymmenen kappaletta, yhdeksän hyvänlaatuista ja yksi pahanlaatuinen kasvain. Potilaista 7 oli naisia ja 3 miehiä, mediaanikä diagnoosihetkellä oli 45 vuotta. Insulinooman ilmaantuvuus PPSHP:n erityisvastuualueella koko tutkimusjaksolla oli 18 ja vuosikymmenittäin tarkasteltuna 6,4 miljoonaa asukasta kohden vuodessa. Diagnostinen viive koko tutkimusjaksolla oli 8 kuukautta. Insulinoomadiagnoosi pohjautui kliiniseen taudinkuvaan, laboratoriolöydöksiin, kuvantamistutkimuksiin sekä leikkausresekaattien immunohistokemiallisiin värjäyksiin. Potilaista kahdeksan hoidettiin leikkauksella, lisäksi kuusi sai hyperinsulinemiaa hillitsevää lääkehoitoa. Pahanlaatuista tautia sairastava potilas sai onkologista hoitoa.

Tapauksia löytyi valtakunnallisesti yhteensä 79 kappaletta. Taudin ilmaantuvuus suomalaisessa väestössä oli 0,4 – 0,9 tapausta miljoonaa aikuista kohden vuodessa. Preoperatiiviset kuvantamistulokset paranivat tutkimusjakson aikana merkittävästi. Huolimatta diagnostiikan, kuten kuvantamismenetelmien kehityksestä, diagnostinen viive pysyi muuttumattomana 1980-luvulta saakka. Leikkauksenjälkeisiä komplikaatioita esiintyi puolella potilaista (51 %), mikä on jonkin verran enemmän kuin kirjallisuudessa esitetty arvio. Parantuneen kuvantamisen rinnalla jatkossa tulee panostaa diagnostisen toiminnan yhdenmukaistamiseen, strukturoituun lähestymistapaan ja kirjaamiseen ja erityisesti leikkauskomplikaatioiden vähentämiseen. Nämä ovat asioita, joita uudet laatuja järjestelmät pyrkivät toteuttamaan.

Avainsanat: insulinooma, hypoglykemia, hyperinsulinemia, neuroendokriininen kasvain

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
TUTKIELMAN TAUSTA	4
Tutkielman tavoitteet	4
Insulinooma	4
TUTKIELMAN AINEISTO JA MENETELMÄT	13
TULOKSET	14
KANSALLINEN AINEISTO	18
PÄÄTELMÄT	22
POHDINTA	24
LÄHTEET	27

TUTKIELMAN TAUSTA

Tutkielman tavoitteet

Tutkielman tavoitteena oli kartoittaa PPSHP:n erityisvastuualueen insulinoomatapaukset vuosilta 1980 – 2010 sekä arvioida insulinoomien ilmaantuvuudessa, taudinkuvassa, diagnostiikassa ja hoitomenetelmissä mahdollisesti tapahtuneita muutoksia. Aineisto liitettiin osaksi kattavaa valtakunnallista aineistoa, jonka avulla voidaan tarkemmin arvioida mainittuja asioita sekä potilaiden pitkäaikaisennustetta Suomessa.

Insulinooma

Patologia

Insulinoomat ovat haiman β -soluista lähtöisin olevia neuroendokriinisia kasvaimia, jotka erittävät insuliinia (Jensen ym. 2012). Ne ovat suhteessa harvinaisia mutta haiman hormoneja tuottavista kasvaimista yleisimpiä (Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014). Niiden ilmaantuvuus on arviolta 4 tapausta miljoonaa asukasta kohden vuodessa (Hämäläinen & Metso 2014, Jensen ym. 2012, Välimäki ym. 2009, Zhao ym. 2011). Useissa tutkimuksissa esiintyvyyden on havaittu olevan suurimmillaan elämän viidennellä vuosikymmenellä, insulinoomien ollessa hieman yleisempiä naisilla kuin miehillä (Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014, Hirshberg ym. 2000). Neuroendokriinisten kasvainten ilmaantuvuuden on havaittu lisääntyneen nopeasti viime vuosikymmeninä suhteutettuna syöpäkasvainten yleiseen ilmaantuvuuteen (Cryer ym. 2009, Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Yao ym. 2008). Yhdeksi syyksi tähän arvellaan diagnostiikan, kuten kuvantamismenetelmien, kehitystä (Cryer ym. 2009, Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Yao ym. 2008). Kasvaimen harvinaisuudesta johtuen suuri osa potilaista diagnosoidaan ensin kliinisesti väärin ja potilaan oireet ovat usein kestäneet vuosia ennen oikeaan diagnoosiin pääsyä (Välimäki ym. 2009, Zhao ym. 2011).

Kasvaimista noin 90 prosenttia on hyvänlaatuisia ja 10 prosenttia pahanlaatuisia (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Klöppel ym. 2004, Välimäki ym. 2009). Ne ovat yleensä yksittäisiä ja sijaitsevat tasaisesti koko haiman – pään, kaulan ja hännän – alueella (Jensen ym. 2012, Klöppel ym. 2004, Mehrabi ym. 2014). Ne ovat usein pieniä, halkaisijaltaan alle 2 senttimetrin kokoisia ja ovat siksi vaikeita kuvantamistutkimuksilla paikantaa (Jensen

ym. 2012, Klöppel ym. 2004, Mehrabi ym. 2014). Insulinoomat, kuten muutkin haiman neuroendokriiniset kasvaimet ovat tyypillisesti hyvin verisuonitettuja (Jensen ym. 2012). Pahanlaatuisten insulinoomien metastaasit ovat yleisimpiä maksassa ja paikallisissa imusolmukkeissa (Mehrabi ym. 2014). Harvinaisissa tapauksissa insuliinia tuottavaa kudosta voi löytyä haiman ulkopuolelta, jolloin puhutaan ns. ektooppisesta insulinoomasta (Hämäläinen & Metso 2014).

Noin kymmenen prosenttia kasvaimista on multippeleja ja noin 5 – 10 on arvioitu liittyvän MEN-1 oireyhtymään (Cryer ym. 2009, Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014, Salmela 2012, Välimäki ym. 2009, Zhao ym. 2011). Perinnöllisen oireyhtymän mahdollisuutta tulisi tutkia etenkin potilailla, joilla on tautiin viittaava perhehistoria, potilaalla itsellään on ainakin kaksi siihen viittaavaa löydöstä, useampi insulinoomakasvain tai insulinooma uusii leikkauksen jälkeen (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012).

Oireet

Insulinooman aiheuttama epätarkoituksenmukainen insuliinineritys saa aikaan hypoglykemian (Jensen ym. 2012). Hypoglykemian oireet ovat itsessään epäspesifejä ja insulinooma voi siitä johtuen muistuttaa useita muita tautitiloja (Cryer ym. 2009, Jensen ym. 2012). Oikeaan diagnoosiin pääseminen tämän vuoksi usein viivästyy, keskimäärin diagnostinen viive on 3 vuotta (Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014).

Hypoglykemian oireet voidaan jakaa neuroglukopeenisiin ja autonomisiin (Cryer ym. 2009, Jensen ym. 2012, Hämäläinen & Metso 2014). Neuroglukopeeniset oireet aiheutuvat hypoglykemian vaikutuksesta keskushermostoon, autonomisen oireet katekoliamiinien erityksestä (Cryer ym. 2009, Jensen ym. 2012, Hämäläinen & Metso 2014).

Neuroglukopeenisiksi oireiksi luokiteltuja oireita ovat päänsärky, kaksoiskuvat, näön hämärtyminen, sekavuus, huimaus, käytöshäiriöt, uneliaisuus ja muistamattomuus (Cryer ym. 2009, Jensen ym. 2012). Hypoglykemia voi harvoin johtaa kouristuskohtauksiin ja koomaan. Autonomisia oireita ovat hikoilu, heikotus, vapina, nälkä, pahoinvointi, lämmöntunne, levottomuus ja sydämen tykyttely (Cryer ym. 2009, Jensen ym. 2012).

Oireet ovat yleensä yhteydessä paastoon tai fyysiseen rasitukseen (Jensen ym. 2012, Välimäki ym. 2009). Potilaat oppivat usein välttämään oireita syömällä tiheään, joka näkyy painonnousuna diagnoosia edeltävästi (Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014, Välimäki ym. 2009). Oireita voi esiintyä myös aterian jälkeen ja harvinaisissa tapauksissa

potilaalle ilmaantuu pelkästään aterianjälkeisiä oireita (Placzowski ym. 2009, Välimäki ym. 2009).

Hypoglykemian neuroglukopeeniset oireet kehittyvät tavallisesti plasman glukoosipitoisuuden laskiessa alle 3 mmol/l:n, mutta kynnys voi laskea hypoglykemian toistuessa tiheään (Cryer ym. 2009). Matalammat verensokeritasot ilman hypoglykemian oireita ovat mahdollisia myös aivojen käyttäessä vaihtoehtoisena energianlähteenä ketoaineita (Cryer ym. 2009, Hämäläinen & Metso 2014).

Klassinen Whipplen kolmikko johdattaa klinikon epäilemään insulinoomaa: potilaalla on hypoglykemian oireet (Jensen ym. 2012), samaan aikaan mitataan matala plasman glukoosipitoisuus (lähteestä riippuen 2.2 – 2.8 mmol/l) (2) ja oireet lieviytyvät glukoosinannolla (3) (Cryer ym. 2009, Jensen ym. 2012, Hämäläinen & Metso 2014, Mehrabi ym. 2014, Uitto ym. 2015, Whipple 1938). Mikäli Whipplen kolmikko on todettavissa tai potilaalle ilmaantuu aiemmin lueteltuja neuroglukopeenisia oireita, ovat hypoglykemian jatkoselvittelyt aiheellisia (Cryer ym. 2009).

Biokemiallinen diagnostiikka

Hypoglykemia on harvinainen aiemmin terveillä potilailla, joilla ei ole lääkehoitoista diabetesta (Cryer ym. 2009, Hämäläinen & Metso 2014). Hypoglykemiaa voivat aiheuttaa muun muassa lääkkeet ja potilaan perussairaudet sekä useiden päivien alkoholinkäyttö (Hämäläinen & Metso 2014, Välimäki ym. 2009). Sitä on kuvattu esiintyvän myös mahalaukun ohitusleikkauksen myöhäiskomplikaationa (Hämäläinen & Metso 2014, Välimäki ym. 2009). Aiemmin mainitun Whipplen kolmikron kriteerien täytyessä on aiheellista arvioida endogeenisen hyperinsulinismin mahdollisuus, jota aiheuttavia tiloja ovat insulinooman lisäksi haiman β -solujen toimintahäiriö ja autoimmuunimekanismi (Hämäläinen & Metso 2014).

Insulinooman diagnoosi perustuu epätarkoituksenmukaisen insuliininerityksen osoittamiseen kliinisen hypoglykemian yhteydessä (Mehrabi ym. 2014, Välimäki ym. 2009). Kliinisellä hypoglykemialla tarkoitetaan tilaa, jossa luotettavasti mitattu matala laskimoveren glukoosipitoisuus aiheuttaa hypoglykemian oireita, jotka korjaantuvat glukoosipitoisuuden suurentuessa. Matalalla laskimoveren glukoosipitoisuudella tarkoitetaan lähteestä riippuen plasman glukoosipitoisuutta alle 2.2 – 2.8 mmol/l (Jensen ym. 2012, Hämäläinen & Metso 2014, Uitto ym. 2015, Whipple 1938).

Terveellä ihmisellä plasman glukoosipitoisuus vaihtelee hyvin vähän elimistön säätelymekanismien ansioista (Hämäläinen & Metso 2014). Normaalisti insuliinin erityis vähenee plasman glukoosipitoisuuden laskiessa alle 4.6 mmol:n/l ja loppuu lähes kokonaan glukoosipitoisuuden laskiessa alle 3.0 mmol:n/l (Hämäläinen & Metso 2014). Seerumin insuliinipitoisuus on terveillä henkilöillä hypoglykemian aikana alle 3 mU/L, samanaikainen C-peptidipitoisuus alle 0.2 nmol/l ja proinsuliini alle 5.0 pmol/l (Cryer ym. 2009, Hämäläinen & Metso 2014, Service ym. 1995, Service ym. 2020).

Mikäli aiemmin terveelle ihmiselle ilmaantuu hypoglykemian oireita, kannattaa oireiden aikana mitata plasman glukoosipitoisuus sekä seerumin insuliini- ja C-peptidipitoisuudet (Cryer ym. 2009, Hämäläinen & Metso 2014). Mikäli mittauksia ei spontaanin hypoglykemia-kohtauksen aikana voida tehdä tai taudin jäljille ei yksittäisten mittausten perusteella päästä, edetään 72 tunnin paastokokeeseen, joka on insulinoomadiagnostiikassa ollut niin sanottu kultainen standardi (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014). Joidenkin tutkimusten mukaan lyhyempi, 36 tai 48 tunnin paastokoe saattaa olla riittävä diagnoosiin pääsemiseksi (Hirshberg ym. 2000, Hämäläinen & Metso 2014, Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014). Kirjallisuuden perusteella oireinen hypoglykemia insulinoomapotilaille ilmaantuu noin 70 – 80 prosentille ensimmäisen 24 tunnin kuluessa, 92 – 93 prosentille 48 tunnin kuluessa ja 99 prosentille 72 tunnin kuluessa (Hirshberg ym. 2000).

Paastokokeella pyritään provosoimaan esille hypoglykemia (Välimäki ym. 2009). Kokeen aikana mitataan neljän tunnin välein plasman glukoosipitoisuus, seerumin insuliini – ja C-peptidipitoisuudet (Välimäki ym. 2009). Myös seerumin β -hydroksivoihappo kannattaa kokeen edetessä mitata, sillä sen pitoisuus insuliinista johtuvassa hypoglykemiassa on matala (Välimäki ym. 2009). Koetta jatketaan, kunnes potilaalle ilmaantuu hypoglykemian oireita tai plasman glukoositaso laskee alle 2,8 mmol/l:n. Kokeen päätteeksi otetaan vielä verinäyte glukoosi-, insuliini-, proinsuliini- ja C-peptidipitoisuuksien sekä β -hydroksivoihapon määrittelyä varten (Jensen ym. 2012, Salmela 2012, Välimäki ym. 2009).

Paastokokeen tulos on viitteellinen insulinoomalle, mikäli insuliinin erityis ei normaaliin tapaan esty hypoglykemian aikana (Jensen ym. 2012). Tällöin plasman glukoosipitoisuuden ollessa alle 3.0 mmol/l:n samanaikainen seerumin insuliinipitoisuus on yli 3.0 mU/L ja C-peptidi yli 0.2 nmol/l (Cryer ym. 2009). Mikäli koe on jäämässä

negatiiviseksi, voi potilas lopussa valvotusti rasittaa itseään. Terveellä henkilöllä fyysinen rasitus nostaa paastonaikaista verensokeritasoa, kun taas insulinoomassa glukoositaso laskee entisestään (Välimäki ym. 2009).

Osalla potilaista aterianjälkeinen hypoglykemia voi olla taudin ainoa oire (Hämäläinen & Metso 2014, Placzkowski ym. 2009, Välimäki ym. 2009). Tällöin voidaan negatiivisen paastokokeen jälkeen edetä viiden tunnin oraaliseen sokerirasituskokeeseen glukoosi-, insuliini- ja C-peptidimittauksin. Sokerirasituskokeen tulkinnessa käytetään samoja raja-arvoja kuin paastokokeessa.

Hypoglykemian erotusdiagnostiikassa tulee muistaa poissulkea hypokortisolismi. Joskus harvoin hypoglykemian taustalta voi löytyä tarkoituksellisesti tai vahingossa saatu hypoglykeeminen aine, kuten insuliinit tai sulfonyyliureat. Ulkopuolisen insuliinin aiheuttamassa hypoglykemiassa yleensä C-peptidi on matala insuliininpitoisuuden ollessa koholla (Service ym. 1995).

Kuvantamistutkimukset

Kuvantamistutkimukset ovat aiheellisia kaikilla potilailla, joilla epäillään haiman neuroendokriinistä kasvainta (Janson ym. 2014). Insulinoomat ovat pienen kokonsa vuoksi tyypillisesti vaikeita löytää sekä ennen leikkausta että leikkauksen aikana (Jensen ym. 2012). Kuvantamistutkimuksilla arvioidaan kasvaimen paikka, kirurgisen poiston mahdollisuus sekä kasvaimen levinneisyys ja mahdolliset metastaasit (Mehrabi ym. 2014). Lisäksi voidaan arvioida konservatiivisen hoidon vaikuttavuutta. Insulinoomien kuvantamista suositellaan tehtäväksi usealla eri menetelmällä, sillä millään yksittäisellä menetelmällä ei saavuteta sataprosenttista osuvuutta. Insulinoomien kuvantaminen on kehittynyt viime vuosina merkittävästi (Uitto ym. 2015).

Perinteisiä menetelmiä insulinooman paikantamiseen ovat olleet kaikukuvaus, tietokonetomografia (TT) sekä magneettikuvaus (MRI) (Janson ym. 2014, Uitto ym. 2015). Perinteisten menetelmien etuna on niiden hyvä saatavuus. Kaikukuvaus, TT ja MRI ovat kuitenkin positiivisia vain 10 – 40 prosentissa tapauksista (Jensen ym. 2012, Peltola ym. 2018). Muita perinteisesti käytettyjä kuvantamistutkimuksia ovat endoskooppinen kaikukuvaus, haimavaltimoiden selektiivinen angiografia ja somatostatiinireseptoreiden isotooppikuvaus (Octeroscan) (Hämäläinen & Metso 2014, Jensen ym. 2012, Peltola ym. 2018).

Viimeaikaiset tutkimukset ovat antaneet lupaavia tuloksia positroniemissiotomografian (PET) mahdollisuuksista insulinoomakuvantamisessa ja niiden käyttö on lisääntynyt syrjäyttäen perinteisemmät menetelmät (Erikosson ym. 2014, Hämäläinen & Metso 2014, Nockel ym. 2016, Välimäki ym. 2009,). Käytössä on F-DOTA-PET, GLP-1-analogi-SPECT ja PET-TT sekä gallium-DOTA-PET-TT, joista etenkin jälkimmäisellä on saatu erinomaisia kuvantamistuloksia (Erikosson ym. 2014, Hämäläinen & Metso 2014, Jensen ym. 2012, Kauhanen ym. 2007, Peltola ym. 2018, Uitto ym. 2015,). Sitä suositellaan etenkin, jos muut kuvantamistutkimukset jäävät negatiivisiksi (Jensen ym. 2012, Nockel ym. 2016). GLP-1-analogi-SPECT-TT on ilmeisesti herkin ja spesifisin, mutta menetelmä on vasta lähinnä tutkimuskäytössä.

Hoito

Leikkaus on insulinooman ainut parantava hoitomuoto, paranemisprosentin ollessa jopa 98 – 100 prosenttia (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Zhao ym. 2011). Insulinoomista yli 90 prosenttia on hyvänlaatuisia, yksittäisiä kasvaimia, minkä ansiosta tauti pystytään monissa tapauksissa leikkauksella parantamaan (Hirshberg ym. 2000, Jensen ym. 2012,). Mikäli parantava leikkaus ei ole mahdollinen, voi palliatiivisesta leikkauksesta olla silti apua paikallisten ja endokriinisten oireiden kontrolloinnissa (Janson ym. 2014). Potilas voi olla leikkaushoidon ulkopuolella etäpesäkkeiden, vaikeiden perussairauksien tai oman haluttomuuden vuoksi. Leikkausta suositellaan myös MEN-1 oireyhtymää sairastaville potilaille (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012). Insulinooman kirurginen hoito tulee keskittää muutamiin, lähinnä yliopistollisiin sairaaloihin.

Leikkaustavan määrittävät kasvaimen koko, sijainti ja patologinen luonne (Zhao ym. 2011). Mikäli insulinooma pystytään ennen leikkausta kuvantamistutkimuksilla paikantamaan ja kasvain sijaitsee haiman hännässä tai kaulassa, voidaan leikkaus usein tehdä laparoskooppisesti (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Zhao ym. 2011). Mikäli kasvainta ei ennen leikkausta saada paikannettua, on turvallisempaa edetä suoraan laparotomiaan (Jensen ym. 2012, Zhao ym. 2011). Avoleikkaus on ensisijainen myös potilaille, joilla on multippeleja kasvaimia (Zhao ym. 2011). Huolimatta laparoskopian kehittymisestä, on avoleikkaus ollut edelleen yleisin käytetty menetelmä (Mehrabi ym. 2014).

Kasvaimen paikallistaminen on tärkeää leikkauksen aikana eikä haiman osapoistoa ole syytä tehdä sokeasti paikallistamisen epäonnistuttua (Hirshberg ym. 2000, Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014, Zhao ym. 2011). Parhain tulos paikallistamiseen saadaan yhdistämällä kirurgin suorittama palpaatio ja leikkauksenaikainen ultraääni (Hirshberg ym. 2000, Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Zhao ym. 2011). Myös leikkauksenaikaista insuliinikeräystä voidaan käyttää apuna (Hirshberg ym. 2000, Jensen ym. 2012).

Leikkausmenetelmänä käytetään kasvaimen enukleaatiota tai haiman osapoistoa (Jensen ym. 2012, Zhao ym. 2011). E nukleaatiassa on oleellista ennen leikkausta arvioida kasvaimen ja haimatiehyen välinen suhde, johon voidaan käyttää apuna endoskooppista ultraääntä (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Zhao ym. 2011). E nukleaatio voidaan turvallisesti tehdä, mikäli näiden välinen etäisyys on 2 -3 mm (Jensen ym. 2012, Zhao ym. 2011). Muussa tapauksessa haiman osapoisto on aiheellinen enukleaation sijaan (Jensen ym. 2012, Zhao ym. 2011). Myös kasvaimen sijainti haimassa vaikuttaa leikkaustavan valintaan (Zhao ym. 2011). Paikallinen imusolmukkeiden poisto ei insulinooman poistoleikkauksessa ole tarpeellinen (Jensen ym. 2012).

Mikäli potilaalla on MEN-1 oireyhtymä tai useita insulinoomia, on kirurgisen hoidon tavoitteena poistaa kaikki kasvaimet ja siten kontrolloida epätarkoituksenmukaisen insuliinierityksen aiheuttamia oireita (Jensen ym. 2012). Yksittäisiä tai muutamia maksametastaaseja voidaan joskus leikata kuratiivisessa tarkoituksessa, tämä on kuitenkin mahdollista alle 10 prosentissa kaikista haiman neuroendokriinisistä kasvaimista, sillä etäpesäkkeet ovat yleensä diagnoosihetkellä multippeleja (Janson ym. 2014, Zhao ym. 2011).

Tyypillisin leikkauskomplikaatio on haimafisteli (Mehrabi ym. 2014, Zhao ym. 2011). Muita kirjallisuudessa mainittuja komplikaatioita ovat muun muassa vatsaontelon sisäinen paise, peritoniitti ja sepsis, vatsaontelon sisäinen verenvuoto sekä keuhkokuume (Mehrabi ym. 2014, Zhao ym. 2011).

Lääkehoito

Koska suurin osa insulinoomapotilaista voidaan parantavasti hoitaa leikkauksella, on hypoglykemian ja hyperinsulinemian lääkehoito varattu pääasiassa verensokerin leikkausta edeltävään kontrolliin sekä potilaille, jotka ovat parantavan leikkaushoidon ulkopuolella (Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014).

Lääkehoidoista ensisijainen ja tutkimusten mukaan tehokkain on diatsoksidi, joka vähentää insuliinin eritystä vaikuttamalla suoraan haiman β -soluihin (Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014, Välimäki ym. 2009). Diatsoksidin vuorokausiannos on yleensä 50 – 300 mg, mutta jopa 600 mg vuorokausiannoksia voidaan käyttää (Mehrabi ym. 2014, Välimäki ym. 2009). Sen sivuvaikutuksina on raportoitu muun muassa turvotusta, painonnousua, munuaisten vajaatoimintaa ja hirsutismia eli liiallista karvankasvua (Jensen ym. 2012, Välimäki ym. 2009). Somatostatiinianalogit, kuten oktreotidi, ovat hyödyllisiä hypoglykemian estossa potilailla, joilla on tietty somatostatiinireseptoripositiivinen kasvain, mutta voivat toisaalta pahentaa oireita joillakin potilailla (Jensen ym. 2012). Verapamiilia ja difenyylihydantoinia on myös käytetty hyvin tuloksin hypoglykemian kontrolloinnissa (Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014).

Glukokortikoidien käyttöä suositellaan vasta vaikeissa tautimuodoissa, jossa muut mahdolliset hoitomuodot ovat epäonnistuneet (Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014). Niiden käyttöä on syytä rajata, jotta ehkäistään ulkoisten glukokortikoidien aiheuttama lisämunuaiskuoren lama eikä siten estetä elimistöä suojaavien säätelymekanismien toimintaa hypoglykemia-kohtauksen aikana (Janson ym. 2014, Mehrabi ym. 2014).

Pahanlaatuisten insulinoomien ensilinjan hoitona on tavallisesti käytetty streptotsosiini yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (Janson ym. 2014). Myös muut solunsalpaajayhdistelmät ovat mahdollisia ja muun muassa mTOR-inhibiittorien on todettu kontrolloineen insuliinin eritystä hypoglykemiaan pahanlaatuisissa taudeissa (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012). Pahanlaatuisten insulinoomien hoito edellyttää siten kiinteää yhteistyötä onkologien kanssa.

Muu hoito

Ravitsemuksen suunnittelulla voidaan ehkäistä pitkien paastojaksojen aiheuttamia hypoglykemiaoireita (Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014). Tämä onnistuu käytännössä suosimalla pieniä annoskokoja lyhyin ateriaväleihin (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014). Harvoin myös suonensisäisen glukoosin anto voi olla aiheellista (Jensen ym. 2012).

Histologia

Haiman neuroendokriinisillä kasvaimilla ei ole niille ominaista histologiaa, jolla ne erottuisivat elimistön muista neuroendokriinisistä kasvaimista (Jensen ym. 2012). Histopatologiset piirteet, kuten angioinvasio, mitoottinen aktiivisuus ja proliferaatioindeksi Ki-67 auttavat kuitenkin ennustamaan kasvaimen biologista käyttäytymistä (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Klöppel ym. 2004).

Immunohistokemia tukee insulinoomadiagnoosia, mikäli sen avulla kyetään osoittamaan insuliinin ilmentyminen tutkittavassa kudosleikkeessä. Se ei ole diagnoosin edellytys, sillä immunohistokemiallinen insuliinivärjäys voi jäädä negatiiviseksi huolimatta siitä, että diagnoosi on oikea ja potilaan oireet katoavat leikkauksen jälkeen (Jensen ym. 2012, Zhao ym. 2011).

Insulinoomakasvaimen histologisessa tarkastelussa käytetään HE-värjäystä sekä immunovärjäystä kromograniini A:n, synaptofysiinin ja insuliinin suhteen (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012). Lisäksi ilmoitetaan mitoottinen aktiivisuus sekä laskennallisesti että Ki67-proliferaatioindeksin avulla (Jensen ym. 2012). Tarkka kuvaus kasvaimen makroskooppisista, mikroskooppisista ja immunohistokemiallisista löydöksistä on välttämätöntä kasvaimen luokitteluksi WHO:n TNM-luokittelun perusteella (Jensen ym. 2012).

Ennuste

Sporadinen insulinooma uusiutuu harvoin (Mehrabi ym. 2014, Välimäki ym. 2009). Potilaiden, joilta on onnistuneesti poistettu hyvänlaatuinen insulinooma, ennuste on erinomainen ja samanlainen verrattuna muuhun väestöön (Janson ym. 2014). Potilailla tulisi olla kliininen ja biokemiallinen kontrolli 3 – 6 kuukautta leikkauksen jälkeen, mutta oireettomilla potilailla tarkemmat kontrollit eivät tämän jälkeen ole välttämättömät (Janson ym. 2014, Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014). Kontrollikäynnillä tulee ottaa tarkka oirehistoria paastoon liittyvistä hypoglykemiaoireita sekä ottaa verinäytteet paastoglukoosi-, insuliini- ja C-peptidimäärityksiä varten (Jensen ym. 2012).

Mikäli potilaalla on radikaalisti leikattu pahanlaatuinen insulinooma, tulee potilasta seurata biokemiallisten merkkiaineiden sekä kuvantamistutkimusten avulla 6 – 12 kuukauden ajan ainakin 10 vuoden ajan (Mehrabi ym. 2014). Pahanlaatuista insulinoomaa sairastavien potilaiden mediaani selviytymisikä on alle kaksi vuotta (Janson ym. 2014, Jensen ym.

2012). Metastaattiseen ja siten huonoennusteiseen tautiin viittaavat kasvaimen tietyt histologiset piirteet, kuten yli 2 senttimetrin koko, Ki67-proliferaatioindeksi yli 2 prosenttia ja tietyt molekulaariset kasvaimen ominaisuudet (Jensen ym. 2012, Mehrabi ym. 2014).

Mikäli potilaalla todetaan multippelit kasvaimet tai MEN-1-oireyhtymä, tulee seurantakäyntejä järjestää vuosittain ja herkästi aina, kun oireita ilmenee (Jensen ym. 2012).

TUTKIELMAN AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimus toteutettiin TAYS:n tutkimussuunnitelman mukaisesti ja sillä on Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueen eettisen toimikunnan puoltava lausunto, R14112 2.9.2014. Tutkimukselle haettiin tutkimuslupa ja Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueen eettisen toimikunnan myönteinen päätös vietiin tiedoksi PPSHP:n eettiselle toimikunnalle.

Etsimme insulinoomatapaukset PPSHP:n potilasasiakirjastoista määriteltyjen kriteerien mukaan. Näistä poimimme TAYS:n tutkimussuunnitelman perusteella määrättyt tiedot. Tiedonkeruussa saimme tarvittaessa apua väitöskirjatyöntekijä Elina Peltolalta (o.s. Uitto). Poimittujen tietojen perusteella koostettiin aineisto PPSHP:n erityisvastuualueen insulinoomatapauksista vuosina 1980 – 2010, joka liitettiin osaksi valtakunnallisesti koostettavaa insulinooma-aineistoa.

Tutkimus tehtiin rekisteritutkimuksen keinoin, jossa etsimme vuosien 1980–2010 aikana PPSHP:n alueella diagnosoidut insulinoomatapaukset sähköisestä Esko-potilastietojärjestelmästä sekä vanhemmista potilasasiakirjoista. Diagnoosihakujen koodeina käytimme D13.7 Haiman endokriininen hyvänlaatuinen tuumori, C25.4 Haiman endokriininen pahanlaatuinen tuumori sekä E15-16 Muut glukoosin säätelyn ja haiman umpierityksen häiriöt sekä vastaavia aiempien tautiluokitusten diagnooseja. Vuoden 1969 tautiluokituksia käyttäen etsimme haiman pahanlaatuiset kasvaimet koodeilla 157,01, 157,87, 157,88, 157,99, insuloomat koodilla 251,02 ja spontaanin hypoglykemian koodilla 251,01. Vuoden 1987 tautiluokitusten perusteella haimme haiman pahanlaatuisen endokriinisen kasvaimen koodilla 1574A (lisädiagnoosina insuliinineritys 2511A), hyvänlaatuisen endokriinisen kasvaimen koodilla 2116- sekä muut hyperinsulinemiat koodilla 2511A. Lisäksi haimme insulinoomatapaukset

OYS:n patologian Qpat-tietokannasta. Aineiston kattavuuden varmistamiseksi potilaita etsittiin myös kansallisesta Syöpärekisteristä. TAYS:n erityisvastuualueella insulinoomapotilaat haettiin vastaavasti sähköisestä potilasasiakirjastosta Uranuksesta diagnoosikoodien perusteella (D13.7 Haiman endokriininen hyvänlaatuinen tuumori, C25.4 Haiman endokriininen pahanlaatuinen tuumori, E15-16 Muut glukoosin säätelyn ja haiman umpierityksen häiriöt, sekä vastaavat aiempien tautiluokitusten diagnoosit). Lisäksi insulinoomatapauksia haettiin TAYS:n patologis-anatomisesta diagnoosirekisteristä.

Sairaskertomuksista poimittiin tiedot TAYS:in ohjeistuksen perusteella.

Sairaskertomuksesta poimittiin viive diagnoosiin ja taudin oirekuva (erotellen autonomiset ja neuroglukopeeniset oireet toisistaan sekä oireita provosoivat tekijät huomioiden).

Hyperinsulinemian laboratoriodiagnostiikan kohdalla poimittiin tieto tehdyn paastokokeen tuloksista (alin ja viimeisin P-glukoosi ja vastaava insuliini- ja c-peptidipitoisuus sekä alin satunnainen P-glukoosi ja sitä vastaava insuliini – ja c-peptidipitoisuus), HbA1c ja mahdolliset endokriiniset oheiskokeet (kortisoli, kasvuhormoni, kilpirauhashormonit ja tyreotropiini). Varhaisempien ajanjaksojen mahdollinen B-glukoosi muutettiin P-glukoosiksi käyttäen kaavaa $P\text{-gluk (mmol/l)} = 1,15 \times B\text{-gluk (mmol/l)}$

(<https://huslab.fi/ohjekirja/1471.html>). Insulinoomaan assosioituvista sairauksista otettiin huomioon von Hippel-Lindaun oireyhtymä ja MEN-1-oireyhtymä ja MEN-1-oireyhtymän seulontaan liittyvä laboratoriodiagnostiikka (kalsium, PTH, gastriini, PP ja prolaktiini). Insulinooman kuvantamisesta kirjattiin ylös tuumorin tiedot (yksittäinen vai multippeli kasvain, kasvaimen koko sekä sijainti haimassa). Sairaskertomuksista poimittiin preoperatiivinen hoito (esim. lääkehoito), leikkaustiedot, postoperatiiviset hoidot, mahdollisen relapsin tai tautiprogression ajankohta, viimeisen käynnin tai kuoleman päiväys sekä kuolinsyy. Patologisista lausunnoista otettiin kasvaimen WHO-luokka ja gradus, levinneisyysluokka ja mahdolliset metastaasit, verisuoni – ja imutieinvaasio, maligniteetti sekä immunohistokemiallisten värjäysten tulokset.

Tulokset analysoitiin taulukkolaskentaohjelmalla (Microsoft Excel, 2019). Tilastollista analyysia ei aineiston pienen koon vuoksi tehty

TULOKSET

Tapauksia löydettiin yhteensä kymmenen kappaletta. Näiden kymmenen lisäksi patologian Q-pat-tietokantahaun avulla löytyi yksi vasta ruumiinavauksessa löytynyt

insulinoomakasvain. Kyseisen potilaan kohdalla tietoa elinaikaisista hypoglykemiaoireista tai insulinooman tutkimuksista ei kuitenkaan ollut, jonka vuoksi tapaus jätettiin pois tarkastelusta. Kymmenen tapauksen joukossa oli kaksi tapausta, joissa insulinoomaa ei kyetty leikkausresekaatista histopatologisesti osoittamaan vaan diagnoosia pidettiin todennäköisenä kliinisten oireiden perusteella. Näistä toisen potilaan kohdalla insulinoomadiagnoosi vahvistui myöhemmin ruumiinavauksessa. Yhdellä potilaista oli taustalla aiempi insulinooma ennen vuotta 1980 ja tässä tutkimuksessa tarkasteluun valittiin diagnosoitu uusiutunut insulinooma vuoden 1980 jälkeen. Tapauksista kuusi oli 1980 – luvulla ja neljä 2000 – luvulla. Tapauksia ei löytynyt 1990-luvulta yhtäkään.

Kymmenestä insulinoomapotilaasta seitsemän (70 %) oli naisia ja kolme (30 %) miehiä. Insulinooman ilmaantuvuus koko tutkimusjaksolla oli 18 ja vuosikymmenittäin tarkasteltuna 6,4 miljoonaa aikuista kohden vuodessa (Asukasluku laskettu perustuen lähteeseen PPSHP:n Talousarvio 2020 ja toiminta- ja taloussuunnitelma 2020-2022 sekä huomioiden tästä poislukien lasten osuus väestöstä, n. 25%). Diagnostisen viiveen oireiden alusta diagnoosiin oli koko tutkimusjaksolla 8 kk (0 kk, 10 v 2 kk). Vuosikymmenittäin tarkasteltuna vastaava diagnostinen viive oli 1980-luvulla 11 kk (1 kk, 10 v 2 kk), 2000-luvulla 5 kk (0 kk, 2 v 3 kk). Tiedot ensimmäisen perusterveydenhuollon käynnin osalta olivat suurelta osin puutteellisia, minkä vuoksi keskimääräistä viivettä perusterveydenhuollosta erikoissairaanhoidon lähettämiseen ei luotettavasti pystytty arvioimaan. Potilaiden mediaani-ikä oireiden alkamishetkellä oli 45 vuotta (19 v 10 kk, 73 v 11 kk). Potilaista kahta oli tutkittu ennen sisätauteja muilla erikoisaloilla, kummassakin tapauksessa neurologialla, toisessa tapauksista haluttiin poissulkea epilepsian mahdollisuus. Lisäksi yhden potilaan insulinooman oireet oli ensin tulkittu aivoverenkiertohäiriöiksi, vaikkei tutkimuksia neurologialla tehtykään.

Oireet

Neuroglukopeenisia oireita raportoitiin potilaista kaikilla. Autonomisiksi luokiteltuja oireita oli kahdeksalla potilaalla. Potilaista viidellä oireita oli pahimmillaan päivittäin, viiden potilaan osalta tietoja oireitiheydestä ei ollut dokumentoitu. Kaikkien potilaiden kohdalla paasto provosoi oireita. Ruokailu provosoi oireita yhdellä, yhdeksällä potilaalla ruokailun vaikutuksesta oireisiin ei ollut tietoa. Fyysinen rasitus provosoi oireita neljällä, kuudella tietoa ei ollut dokumentoitu.

Potilaista viidellä paino nousi, painonnousun mediaanin ollessa 18 kg. Yhden potilaan osalta painonnousua kilogrammoina ei dokumentoitu. Kahdella potilaista paino ei muuttunut, kolmessa tapauksessa tiedot mahdollisista painonmuutoksista puuttuivat. Painoindeksi oli ilmoitettu kolmella potilaalla, joista yksi oli diagnoosivaiheessa ylipainoinen (painoindeksi $> 25 \text{ kg/m}^2$) ja kaksi lihavia (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$).

Laboratoriolöydökset

Potilaista kuudella oli pienimmän mitatun verensokeriarvon yhteyteen kirjattu tieto siitä, oliko arvo kokoveren vai plasman verensokeri. Kolmen potilaan kohdalla potilasteksteistä ei ollut luettavissa kumpaa verensokeriarvoa tarkoitettiin. Lisäksi yhden potilaan kohdalla spontaania, paastokokeen ulkopuolella mitattua verensokeriarvoa ei ollut dokumentoitu ollenkaan. Potilaista kuudella todettiin spontaani hypoglykemia: pienin mitattu plasman glukoosipitoisuus oli välillä $1.4 - 2.2 \text{ mmol/l}$, mediaani 2.0 mmol/l . Myös tapauksissa, joissa ei luotettavasti pystytty sanomaan oliko kyseessä plasman vai kokoveren verensokeriarvo, spontaanin hypoglykemian kriteerit täyttyivät näiden potilaiden kohdalla. Spontaanin hypoglykemian aikaiset insuliini- ja C-peptidipitoisuudet olivat dokumentoitu osin puutteellisesti, jonka vuoksi ne jätettiin tarkastelun ulkopuolelle. Yhdenkään potilaan insulinooman ei todettu liittyvän MEN-1 tai muuhun oireyhtymään. Muista endokrinologisista yleiskokeista potilailta yleisimmin oli mitattu seerumin kortisoli (40 %) sekä kilpirauhasarvot (40 %).

Seitsemälle kymmenestä potilaasta tehtiin 12, 36 tai 72 tunnin paastokoe. Potilaista neljällä matalin mitattu verensokeripitoisuus plasma-arvoiksi muutettuna oli 2.2 mmol/l tai alle, jota on tiukimmissa kriteereissä pidetty hypoglykemian rajana. Kuuden potilaan kohdalla voitiin todeta hypoglykemian aikainen epätarkoituksenmukainen insuliinineritys, plasman glukoosipitoisuuden ollessa kaikissa tapauksissa korkeintaan 2.5 mmol/l ja vastaavan seerumin insuliinipitoisuuden 5.2 mU/l tai yli. Myös seitsemännen potilaan kohdalla voitiin todeta, ettei insuliinin erityys normaaliin tapaan estynyt matalan verensokeripitoisuuden aikana, plasman verensokeriarvon ollessa 3.1 mmol/l vastaava insuliini oli 95 mU/l . Viimeinen tapaus mukaan lukien hypoglykemian aikaisten insuliiniarvot olivat paastokokeen aikana vaihteluvälillä $5.2 - 154 \text{ mU/l}$ (mediaani 39 mU/l). Hypoglykemian aikainen C-peptidipitoisuus oli dokumentoitu kolmen potilaan osalta, ollen vaihteluvälillä $0.52 - 3.55 \text{ nmol/l}$ (mediaani 0.77 nmol/l).

Viidelle potilaalle tehtiin pitkä (3-5h) oraalinen sokerirasitusko. Tiedot rasituskokeiden tuloksista olivat kuitenkin jokaisen potilaan kohdalla niin puutteelliset, ettei niitä voitu luotettavasta analysoida.

Kuvantaminen

Eri kuvantamismenetelmien mediaani oli 4 (1, 6). Menetelmistä käytetyimpiä olivat transabdominaalinen ultraääni (n = 8), selektiivinen haimavaltimoiden angiografia (n = 7) sekä tietokonetomografia (n = 6). Tutkimusten herkkyydet olivat ultraäänellä 11 %, selektiivisellä haimavaltimoiden angiografialla 30 % ja tietokonetomografialla 17 %. Käytetyistä menetelmistä herkin oli endoskooppinen ultraääni (100%). Sitä käytettiin kuitenkin vain kahden potilaan kohdalla, mikä osaltaan heikentää laskennallisen herkkyyden luotettavuutta.

Hoito

Potilaista kuusi sai hyperinsulinemian lääkohoitoa, näistä neljä diatsoksidia ja kaksi somatostatiinianalogia. Lisäksi neljä potilasta sai tukihoitona prednisolonia. Potilaista kahdeksan leikattiin. Yhden potilaan kohdalla leikkauksesta pidättäydyttiin potilaan perussairaudesta johtuvien riskien vuoksi ja yhden potilaan pahanlaatuinen insulinooma oli etäpesäkkeiden vuoksi leikkaushoidon ulkopuolella. Pahanlaatuista tautia sairastavaa potilasta hoidettiin muun muassa streptotsosiinilla, 5-fluorourasiililla sekä interferonihoidolla. Potilaista seitsemän leikattiin OYS:ssa ja yksi HUS:ssa. Helsingissä leikatun potilaan osalta leikkauskertomuksia ei ollut käytettävissä, nyt analyysissä käytetyt tiedot perustuvat OYS:n sairaskertomuksista löytyviin tekstiviitteisiin.

Yleisin leikkaustoimenpide oli haiman osapoisto, joka tehtiin neljälle potilaalle. Kolmen potilaan kohdalla päädyttiin kasvaimen paikalliseen poistoon, lisäksi yhdelle suoritettiin Whipplen leikkaus. Leikatuista potilaista seitsemällä kasvain oli yksittäinen, yhden potilaan kohdalla kasvainta ei leikkauksella pystytty todentamaan. Neljällä leikatuista kasvain sijaitsi haiman pään alueella, yhdellä rungon ja yhdellä hännän alueella. Leikkauksen haittavaikutuksena yksi potilaista sai vatsaontelon sisäisen paiseen, yhdelle kehittyi haimatulehdus ja yksi menehtyi leikkauksen yhteydessä vatsaontelon sisäiseen verenvuotoon.

Histologia

Taudinkuvaan perustuen kasvaimista yhdeksän oli hyvänlaatuisia ja yksi pahanlaatuinen. Kuuden potilaan kohdalla tauti pystyttiin myös histologisesti varmistamaan hyvänlaatuiseksi. Pahanlaatuista insulinoomaa sairastavalla potilaalla todettiin kasvaimen etäpesäkkeet maksassa ja keuhkoissa. Kasvaimen halkaisija oli patologis-anatomisissa tutkimuksissa dokumentoitu vain yhdessä tapauksessa, ollen 12 mm. Mikäli huomioidaan myös neljä leikkaukseen perustuvaa arviota kasvaimen halkaisijasta, halkaisijoiden mediaani oli 15 mm (12 mm, 50 mm). Immunohistokemiallisten värjäysten tulos oli kahden potilaan osalta insuliinin suhteen positiivinen, kahdeksan potilaan osalta värjäysten tuloksia ei ollut käytettävissä.

Ennuste

Leikatuista potilaista viisi parantui täysin. Yhdellä leikatuista tauti uusiutui seurannassa, myös uusiutunut insulinooma hoidettiin leikkauksella. Yksi potilaista menehtyi leikkauskomplikaatioihin insulinooman poiston yhteydessä. Pahanlaatuista tautia sairastava potilas menehtyi maksaan ja keuhkoihin metastasoineen insulinooman vuoksi kolme vuotta diagnoosin saamisen jälkeen. Leikattujen potilaiden seuranta jatkui leikkauksen jälkeen erikoissairaanhoidossa seuranta-ajan mediaanin ollessa 4 vuotta ja 7 kuukautta (1kk, 18 v 1 kk). Leikkaamatta jätettyjen seuranta-ajan mediaani diagnoosista alkaen oli 4 vuotta ja 7 kuukautta (3 v 5 kk, 5 v 8kk).

KANSALLINEN AINEISTO

Pohjois-Pohjanmaan ERVA-alueelta kerätty materiaali liitettiin osaksi kattavaa valtakunnallista aineistoa, jonka avulla voitiin tarkemmin arvioida insulinooman ilmaantuvuudessa, taudinkuvassa, diagnostiikassa ja hoitomenetelmissä mahdollisesti tapahtuneita muutoksia sekä potilaiden pitkäaikaisennustetta Suomessa. Kansalliseen aineistoon pohjautuva artikkeli ”Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland” julkaistiin International Journal of Endocrinologyssa (Peltola et al, 2018).

Tutkimusjakson (1980 – 2010) aikana tapauksia löytyi valtakunnallisesti yhteensä 79 kappaletta, joista 55 (70 %) oli naisia. Insulinooman ilmaantuvuus koko tutkimusjaksolla

oli 0,6 per miljoona aikuista ja nousi tutkimusjakson aikana 1980-luvun 0,5 per miljoonasta 2000-luvun 0,9 per miljoonaan aikuista vuodessa. Poissonin regressioanalyysin pohjalta vuosittainen ilmaantuvuus oli 1,043 ja ilmaantuvuus kasvoi tilastollisesti merkittävästi ($p = 0.002$). Potilaiden mediaani-ikä diagnosoitavalla oli 52 vuotta, ollen oleellisesti sama hyvän- ja pahanlaatuisen insulinooman kohdalla. Diagnostisen viiveen mediaani oli 13 kuukautta. Mediaani seuranta-aika insulinoomadiagnoosista viimeiseen kontrollikäyntiin yliopistollisessa sairaalassa oli 1 (0, 31) vuosi. 73 potilaan kohdalla diagnoosi perustui histopatologiseen varmistukseen, kuuden potilaan kohdalla diagnoosi asetettiin kliinisen kuvan tai kuvantamistutkimusten pohjalta.

Insulinooman todettiin liittyvän MEN1-oireyhtymään kahdella potilaalla. Potilaista 31 oli oireidensa vuoksi tutkittu ensin muulla erikoisalalla kuin endokrinologialla, useimmiten neurologialla, neurokirurgialla tai kardiologialla.

77 potilaalla esiintyi hypoglykemian oireita ennen insulinoomadiagnoosia. Neuroglukopeenisia oireita raportoitiin 96 %:lla potilaista, autonomisia 77 %. Yleisimpiä yksittäisiä oireita olivat sekavuus (86 %), uneliaisuus (58%) ja liikkahikoilu (57 %). Oirekuva oli tavallisimmin etenevä, paasto provosoi oireita ja oireita esiintyi tiheimmillään päivittäin tai viikoittain. Diagnoosia edeltävä painonnousu oli dokumentoitu 56 %:lla potilaista, joista yksi kolmasosa lihoi yli 10 kg. Mediaani painoindeksi (BMI) diagnosoitavalla oli 27.

Lukuun ottamatta kahta potilasta, joilla hypoglykemiaoireita ennen diagnoosia ei esiintynyt, kaikilla potilailla todettiin spontaani tai paastokokeen aikainen hypoglykemia ennen insulinoomadiagnoosin asettamista. Matalimman mitatun plasman glukoosipitoisuuden mediaani oli 2,0 (vaihteluväli 1,3, 4) ($n = 62$). Hypoglykemia ja samanaikainen epätarkoituksenmukainen insuliinineritys todettiin 65 potilaalla joko spontaanisti, paastokokeen tai pitkän oraalisesti sokerirasituskokeen aikana. Kuudellekymmenelle potilaalle tehtiin 24, 36 tai 72 tunnin paastokoe. Kokeen aikana matalimman plasman glukoosin mediaaniarvo oli 2,2 (0,8, 4,5) mmol/l ($n = 64$), vastaavan seerumin insuliiniarvon ollessa 16 (1,5, 154) mU/l ($n = 55$) ja C-peptidin 0,9 (0,3, 4,4) nmol/l ($n = 44$). Endogeenisen hyperinsulineemisen hypoglykemian kriteerit täyttyivät paastokokeessa 92 %:lla tapauksista. Saavutetun paastoajan mediaani oli 14

tuntia (0, 36). Pitkä oraalinen sokerirasituskoetehtiin 11 potilaalle (14%), jossa kolmella todettiin hyperinsulineeminen hypoglykemia.

Kasvain pystyttiin ennen leikkausta paikantamaan kuvantamistutkimuksilla 59 (75 %) potilaista. Yhdeksän potilaan (11 %) kohdalla kuvantamistulos oli epävarma, 11 (14 %) kohdalla negatiivinen. Yhden potilaan kohdalla käytettyjen eri kuvantamismenetelmien mediaani oli kolme (1, 7). Käytetyimpiä kuvantamismenetelmiä olivat tietokonetomografia (TT), angiografia, magneettikuvaus (MRI), endoskooppinen ultraääni ja 18F-DOTA-PET-CT. Paras herkkyys oli endoskooppisella ultraäänellä (78 %), 18F-DOTA-PET-CT:llä (55 %) ja MRI:llä (50 %). TT-tutkimuksen herkkyys parani tutkimusjakson aikana, 80-luvun 39 prosentista 00-luvun 98 prosenttiin ($p < 0.001$). Endoskooppinen ultraääni oli herkin (78 %) havaitsemaan pienet (1 cm tai alle) kasvaimet. Leikkauksenaikainen ultraääni tehtiin 19 potilaalle, tutkimuksessa kyettiin havaitsemaan kasvain 79 % tapauksista.

Hyperinsulinemiaa ja hypoglykemiaa hillitsevää lääkehoitoa sai ennen leikkausta 55 (70 %) potilasta. Käytetty lääke oli diatsoksidi, jota sai 47 (59 %) potilasta, ylläpitoannoksen mediaanin ollessa 150 mg/päivässä (25, 600). Hoitovaste, eli oireiden lievitys ja/tai plasman glukoositason pieneneminen saavutettiin 19 (63 %) potilaan kohdalla. Kymmenen (13%) potilaista sai somatostatiinianalogia, yhdessä diatsoksidin kanssa 4 (5%).

Potilaista 71 (90 %) leikattiin kuratiivistavoitteisesti. Kahdelle (3%) potilaista tehtiin haimakasvaimen palliatiivinen leikkaus, kuusi potilasta (8 %) oli leikkaushoidon ulkopuolella. Leikkausmenetelmistä yleisin oli haiman distaalinen osapoisto 33 (45 %), lisäksi kasvaimen enukleaatioita tehtiin 31 (43 %) ja pankretikoduodenektomioita 9 (12 %) kappaletta. Toiselle palliatiivisesti leikatuista potilaista tehtiin myös maksan osaresektio oireita lievittävänä toimenpiteenä. E nukleaatiolla poistetut tuumorit olivat mediaanihalkaisijaltaan [10 (5, 28) mm] pienempiä verrattuna haiman osapoistolla [15 (7, 60) mm] tai pankreatikoduodenektomialla [15 (5, 26) mm] poistettuihin. E nukleaatiot yleistyivät leikkausmenetelmänä tutkimusjakson aikana mutta tilastollisesti merkitsevää eroa eri kirurgisten toimenpiteiden yleisyyden välillä ei havaittu.

Leikkauksenjälkeinen sairaalakuolleisuus oli 3 % (2/73). Leikkauksenjälkeisiä komplikaatioita esiintyi 51 %:lla potilaista. Yleisin komplikaatio oli haimafisteli (19 %), pankreatiitti (10 %), vastaontelon sisäinen paise (14 %) ja haavainfektio (10 %). Leikkaukskomplikaatiot jaettiin tarkastelua varten Clavien-Dindo-luokituksen perusteella luokkiin 0 – V, jossa 0 merkitsee, ettei komplikaatioita ilmaantunut ja V potilaan

kuolemaan johtanutta komplikaatiota. Luokitteluun perustuen eri leikkausmenetelmien, kasvaimen hyvän- tai pahanlaatuisuuden, vuosikymmenen tai leikkaavien sairaaloiden välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja komplikaatioiden määrän tai niiden vaikeusasteen välillä.

Insulinoomakasvain oli yksittäinen 73 (79 %) potilaalla, viidellä potilaalla todettiin multippelit kasvaimet. Yhden potilaan kohdalla vastaavaa tietoa ei ollut käytössä. Kasvaimen sijainti oli tiedossa 71 potilaan kohdalla, näistä 44 % kasvain sijaitsi haiman päässä, 27 % hännän ja 18 % haiman rungon alueella. Kasvainten halkaisijan mediaani oli 14 (5, 60) mm.

Perustuen potilasasiakirjamerkintöihin ja patologian rekistereihin insulinoomista hyvänlaatuisiksi luokiteltiin 58 (73 %). Pahanlaatuisia oli 11 (14 %) ja luonteeltaan epävarmoja 6 (8 %) tapauksista. Yhdeksällä (11 %) potilaalla todettiin etäpesäkkeinen tauti, kahdella potilaalla pahanlaatuisuus perustui todettuun paikallisesti invasiiviseen kasvuun ja korkeaan Ki-67-indeksiin (9%). Immunohistokemiallinen insuliinivärjäys tehtiin 59 näytteelle ja se oli jokaisessa tapauksessa positiivinen. Muita käytettyjä värjäyksiä olivat esimerkiksi kromograniniini A (39/42 positiivisia) ja synaptofysiini (32/35 positiivisia). Ki-67/MIB-1-värjäys tehtiin 29 näytteelle, joissa se oli alle 2 % yhteensä 20 (69%) tapauksessa ja yli 5 % 7 (24 %) tapauksessa.

Hyvänlaatuisiksi luokiteltujen insulinoomatapausten seuranta yliopistosairaalaseuranta-ajan mediaani oli 0,7 (0,1, 26) vuotta, epävarmoiksi luokiteltujen 1,6 (0,2, 31). Potilaista, joilla todettiin hyvänlaatuinen insulinooma (68 tapausta), yhteensä 66 leikattiin. Potilaista 62 parani täysin, kaksi potilasta kuoli leikkauskomplikaatioiden seurauksena ja yksi diagnostisen varjoainetutkimuksen komplikaatioihin. Yhdellä potilaista kasvain uusiutui hyvänlaatuisena 10 vuoden jälkeen ensimmäisestä operaatiosta, yksittäisenä kasvaimena haiman päässä. Uusiutuma hoidettiin somatostatiinianalogeilla ja uudella leikkaushoidolla eikä uusiutumista jatkoseurannassa enää todettu. Kaksi potilasta eivät liitännäissairauksiensa vuoksi soveltuneet leikkaushoitoon. Näistä toista potilasta hoidettiin diatsoksidilla, toista säännöllisen ateriarytmin keinoin. Seuranta jatkui ensimmäisessä tapauksessa kuusi, jälkimmäisessä kolmentoista vuoden ajan.

Pahanlaatuisten insulinoomien seuranta-ajan mediaani oli 3 (1, 27) vuotta. Viisi potilasta leikattiin kuratiivistavoitteisesti, kahdella heistä tauti eteni etäpesäkkeiden vuoksi ja kahdella todettiin relapsi, 1 ja 5 vuoden kuluttua leikkauksesta. Yksi pahanlaatuinen

insulinooma saatiin parantavasti hoidettua. Tämän potilaan kohdalla pahanlaatuisuus perustui histopatologiseen diagnoosiin, etäpesäkkeitä ei todettu. Leikatut potilaat saivat liitännäishoitoina mm. diatsoksidia, somatostatiinianalogeja, streptotsosiinia, 5-fluorourasiilia ja interferonihoitoa. Kahdelle potilaalle tehtiin haiman osaresektio oireita lievittävänä, palliatiivisena toimenpiteenä. Kummankin kohdalla tauti eteni ja potilaat menehtyivät 1,3 ja 4,2 vuoden kohdalla toimenpiteestä. Kaikki neljä leikkaushoidon ulkopuolella ollutta pahanlaatuista insulinoomaa niin ikään etenivät. Hoitona käytettiin mm. diatsoksidia, somatostatiinianalogeja, 5-fluorourasiili-steptotsosiinia ja muita solunsalpaajia sekä etäpesäkkeiden sädehoitoa ja embolisaatiota.

PÄÄTELMÄT

Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin erityisvastuualue

Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin erityisvastuualueelta löytyi kymmenen insulinoomatapausta, mikä on noin 13 prosenttia koko maan tapauksista. Insulinoomapotilaiden mediaani-ikä diagnoosihetkellä oli alueellamme 45 vuotta, mikä oli jonkin verran kansallista mediaania (52 v) alhaisempi. Tämä on jonkin verran alhaisempi myös verrattuna kirjallisuudessa esitettyihin arvioihin, joissa insulinooman esiintyvyyden on esitetty olevan suurimmillaan elämän viidennellä vuosikymmenellä.

Diagnostisen viiveen mediaani ensimmäisestä erikoissairaanhoidon käynnistä insulinoomaepäilyyn oli alueellamme koko tutkimusjakson aikana 8 kuukautta. Kansallisessa aineistossa vastaava arvo oli 13 kuukautta osoittaen, että diagnoosiin päästiin PPSHP:n ERVA-alueella keskimäärin nopeammin. Kertomuksia ensimmäisen perusterveydenhuollon käynnin osalta ei ollut käytettävissä eikä siten todellista viivettä oireiden alusta diagnoosiin voitu laskea.

Verrattuna kansalliseen aineistoon, leikattujen potilaiden seuranta-aika erikoissairaanhoidossa oli PPSHP:n alueella selvästi pidempi. Mediaaniseuranta-aika alueellamme oli lähes viisi vuotta, kansallisesti vain yhden vuoden. Kirjallisuudessa on arvioitu, että potilaille, joilta on kuratiivistavotteisesti leikattu hyvänlaatuinen insulinooma saattaisi riittää yksi kliininen – ja laboratoriokontrolli 3 – 6 kuukauden kohdalla leikkauksesta.

Kansallinen aineisto

Taudin ilmaantuvuus suomalaisessa väestössä oli 0,4 – 0,9 tapausta per miljoonaa aikuista vuodessa mikä on jonkin verran vähemmän, kuin kirjallisuudessa arvioitu 1 – 4 tapausta per miljoonaa aikuista vuodessa. Insulinooman ilmaantuvuus voi aiemmissa tutkimuksissa näyttäytyä epätodellisen korkeana osittain siksi, että niihin valikoitunut aineisto on useassa tapauksessa koostunut vain yhden keskuksen tai suppeasti rajatun alueen potilaista. Suomen kansallisessa aineistossa insulinooman ilmaantuvuus suurin piirtein kaksinkertaistui 1980-luvulta 2000-luvulle, ollen tutkimusjakson loppukymmenyksellä 0,9 tapausta per miljoonaa aikuista vuodessa. Muutos voi osittain selittyä diagnostiikan, kuten kuvantamistutkimusten kehityksellä mutta todellistakaan taudin ilmaantuvuuden kasvua ei voida poissulkea.

Diagnostisten menetelmien kehittymisestä ja saatavuuden paranemisesta huolimatta viive ensioireista diagnoosiin säilyi tarkastelujakson ajan muuttumattomana (mediaani 13 kk). Insulinoomakasvaimista pystyttiin preoperatiivisesti paikantamaan 2000-luvulla yhtä lukuun ottamatta kaikki, mikä antaa viitteitä kuvantamismenetelmien kehityksestä.

Hypoglykemian oireet ennen diagnoosia todettiin aineistossamme kaikilla paitsi kahdella potilaalla, kahdella oireita tuli vasta diagnoosin asettamisen jälkeen. Potilailla esiintyi hypoglykemiaoireita keskimäärin 13 kk ennen diagnoosia, mikä on jonkin verran vähemmän kuin kirjallisuudessa aiemmin esitetty 18 kk.

Paastokokeessa 91 %:lla todettiin hyperinsulineminen hypoglykemia, kaikkien positiivisten tulosten tullessa esiin 36 tunnin paastokokeen aikana. Tämän perusteella voitaisiin ajatella, että endogeeninen hyperinsulineeminen hypoglykemia tulee 90 %:lla potilaista jo 48 tunnin aikana, jolloin 48 tunnin paastokoe voisi korvata nykyisen 72 tunnin kokeen insulinoomadiagnostiikan kultaisena standardina. Potilailla, joilla insulinoomaan liittyy vain aterianjälkeisiä hypoglykemiaoireita, voidaan paastokoetta vastaavat verensokeri- ja insuliinimittaukset tehdä aterian jälkeen tai pitkän oraalisien sokerirasituskokeen avulla. Aineistossamme aterianjälkeisiä oireita todettiin kuudella (8 %) potilaalla, joista kaikilla oireet provosoituivat myös paastoamalla.

Insulinooman paikantaminen ennen leikkausta suositellaan tehtäväksi ensisijaisesti tietokonetomografialla (TT) tai magneettikuvauksella (MRI). Kaikukuvauksen käyttöä rajoittaa sen matalamman herkkyyden ohella sen rajoitettu mahdollisuus tarjota lisätietoa. Invasiivisia tutkimuksia, kuten selektiivistä angiografiaa, endoskooppista ultraääntä ja haimavaltimoiden selektiivistä kalsiumstimuloitua angiografiaa suositellaan harkittavaksi

vasta, kun insulinoomaa ei perinteisin menetelmin ole saatu paikannettua. Edellä mainituista kuvantamismenetelmistä kaikkia, pois lukien kalsiumstimuloitua angiografiaa, käytettiin tutkimusjakson aikana. Preoperatiiviset kuvantamistulokset paranivat merkittävästi 1980-luvulta 2000-luvun loppuun, jolloin jopa 98 % insulinoomakasvaimista kyettiin paikantamaan ennen leikkausta. 2000-luvulla herkimpiä menetelmiä olivat endoskoppinen kaikukuvaus (82 %), selektiivinen angiografia (64 %), 18-F-DOPA-PET-kuvaus (58 %), MRI (55 %) ja TT (51 %). Käytettyjen kuvantamistutkimusten herkkyydet olivat linjassa kirjallisuuden arvioiden kanssa. Tutkimusjakso rajoittui loppupäässä vuoteen 2010, jonka jälkeen kehitystä etenkin kuvantamistutkimusten saralla on tapahtunut edelleen. Gallium-NOTA-exendin-4-PET/TT:tä ei ollut tarjolla tutkimusjakson aikana, sillä on arvioitu saavutettavan jopa 97 %:n herkkyys.

Kuratiivistavoitteisesti leikatuista potilaista 89 % parani täysin, mutta leikkauksenjälkeisiä komplikaatioita esiintyi silti puolella potilaista (51 %). Tämä on jonkin verran enemmän kuin kirjallisuudessa esitetty arvio 33 – 35 % (2). Yleisimpiä komplikaatioita olivat fistulat, verenvuodot ja hidastunut mahalaukun tyhjeneminen. Leikkauksenjälkeinen kuolleisuus oli aineistossa 3 %, mikä on yhtenevä kirjallisuuden 3,7 % avoleikkauksessa ja 0 % laparoskooppisessa toimenpiteessä. Taudin uusiutuminen todettiin aineistossa 8 %:lla, mikä on yhtenevä aiemmin raportoidun 7,2 % kanssa.

POHDINTA

Tutkimuksen suurimpana vahvuutena oli kansallinen aineisto, joka sisälsi kaikki insulinoomataapaukset koko Suomen alueella kolmen vuosikymmenen aikana. Moniin aiempiin tutkimuksiin verrattuna nyt tarkasteluun otettiin myös leikkaamatta jätetyt tapaukset, joita oli 6 prosenttia aineiston kattamista insulinoomataapauksista. Kansallisen aineiston pohjalta oli ilmaantuvuuden lisäksi mahdollista arvioida diagnostiikan ja hoidon kehittymistä valikoitumattomissa potilaissa.

Tutkimuksen heikkoutena oli retrospektiivisyys, jonka vuoksi aineisto oli osin epätäydellinen. Tiedot olivat monilta osin puutteellisia muun muassa kliinisen kuvan ja lääkehoitovasteen osalta. Vanhimpien, 80-luvun tapausten osalta laboratoriolehdet olivat osin hävinneet ja koetulosten arvot perustuivat tekstiviitteisiin sairauskertomusmerkinnöissä. Myös PAD-lausuntojen käytettävyys oli rajallista.

Siirtyminen paperimerkinnoista sähköiseen potilastietojärjestelmään tapahtui PPSHP:n alueella 90-luvulla, joka helpotti tiedonkeruuta merkittävästi. Tapausten löytyminen edellytti hakua asianmukaisilla diagnoosikoodeilla, jonka vuoksi osa mahdollisista insulinoomatapauksista saattoi jäädä hakujen ulkopuolelle. Tämä on mahdollista etenkin vanhimpien tapausten kohdalla, sillä tautiluokitukset ovat ajan myötä muuttuneet. Haun kattavuuden varmistamiseksi haku tehtiin kolmesta eri tietokannasta – potilasrekistereistä, patologian tietokannoista ja kansallisesta Syöpärekisteristä.

Pitkän, kolmikymmenvuotisen tutkimusjakson aikana diagnostiset menetelmät ja kansainväliset suositukset ovat muuttuneet. Tämä näkyi aineiston analyyseissa esimerkiksi siten, että vuodesta 2001 alkaen on suositeltu käyttämään plasman glukoosipitoisuuden mittausta kokoveripitoisuuden sijaan. Analyyseja varten muutimme arvot plasman arvoja vastaavaksi kaavalla $P\text{-glukoosi} = 1,15 \times B\text{-glukoosi}$, joka on nykysuositusten mukainen mittaustapa.

Tutkimuksen yhtensä rajoitteena oli myös lyhyt seuranta-aika – potilaita seurattiin yliopistosairaalassa verrattain lyhyt aika onnistuneen leikkauksen jälkeen. Toisaalta taudin eteneminen ja uusiutuminen olisi todennäköisesti johtanut potilaan lähettämiseen uudelleen yliopistosairaalaan. Perusterveydenhuollon käyntien osalta tietoa ei ollut käytössä eikä viivettä ensimmäisestä terveyskeskuskäynnistä diagnoosiin pystytty arvioimaan.

Leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita esiintyi aineistossa puolella potilaista (51 %), ollen jonkin verran enemmän kuin kirjallisuudessa esitetty arvio. Kirurginen hoito on lisäksi yksi tärkeistä hoidon kehittämiskohteista – siinä missä paranemistodennäköisyys leikkauksella on erinomainen, on komplikaatioiden määrä edelleen verrattain suuri.

Insulinoomien ilmaantuvuus on kasvanut viime vuosikymmenien aikana. Huolimatta diagnostiikan, kuten kuvantamismenetelmien kehityksestä on diagnostinen viive pysynyt muuttumattomana 1980-luvusta saakka. Taudin varhaisemmaksi toteamiseksi klinikoita tulisi muistuttaa insulinooman mahdollisuudesta, kun potilailla tutkitaan hypoglykemiaa ja kohtauksellisia oireita missä tahansa terveydenhuollon yksikössä.

Parantuneen kuvantamisen rinnalla jatkossa tulee panostaa diagnostisen toiminnan yhdenmukaistamiseen, strukturoituun lähestymistapaan ja kirjaamiseen ja erityisesti

leikkauskomplikaatioiden vähentämiseen. Nämä ovat asioita joita uudet laatujärjestelmät pyrkivät toteuttamaan.

LÄHTEET

- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, ym. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709–28.
- Eriksson O, Velikyan I, Selvaraju RK, ym. Detection of metastatic insulinoma by positron emission tomography with [68ga]exendin-4—a case report. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 99, no. 5, pp. 1519–1524, 2014.
- Glukoosi, plasmasta. HUSLAB-ohjekirja 2019. <https://huslab.fi/ohjekirja/1471.html>
- Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, ym. “Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 85, no. 9, pp. 3222–3226, 2000.
- Hämäläinen P, Metso S. Hypoglykemian syyt ja selvittely, kun potilaalla ei ole diabetesta. *Suom Lääkäril* 2014;69:2693–8.
- Janson ET, Sorbye H, Welin S, ym. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2014;53:1284–97.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi MI, ym. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumor syndrome. *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119.
- Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, ym. Fluorine-18-l-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or β -cell hyperplasia in adult patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 92, no. 4, pp. 1237–1244, 2007.
- Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:13–27.
- Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, ym. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma, *Pancreas*, vol. 43, no. 5, pp. 675–686, 2014.
- Nockel P, Babic B, Millo C, ym. Localization of insulinoma using 68Ga-DOTATATE PET/CT scan. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 102, no. 1, pp. 195–199, 2016.
- Peltola E, Hannula P, Huhtala H, ym. ”Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland.” *Int J Endocrinol.*, vol. 2018: 2059481, 2018.
- Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, ym. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1069–73.
- PPSHP:n Talousarvio 2020 ja toiminta- ja taloussuunnitelma 2020-2022.

- Salmela PI. Tyypin 1 multippeli endokriininen neoplasia eli MEN 1 -oireyhtymä. *Duodecim* 2012;128:2345–54.
- Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995 Apr 27;332(17):1144-1152.
- Service FJ, Vella A. Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Mar, 2020.)
- Uitto E, Hannula P, Metso S, ym. Insulinomas in Tampere University Hospital special responsibility area in 1980 – 2010. *Duodecim*, vol. 131, no. 17, pp, 1598 – 1604, 2015.
- Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009.
- Whipple A. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938:237–76.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, ym. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–72.
- Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, ym. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol* 2011;103:169-74.